UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1951-1952 - N° 78

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA THÉRAPEUTIQUE ANTI-TUBERCULEUSE PAR LES THIOSEMICARBAZONES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 25 Juin 1952

PAR

Maïténa-Marie-Jeannine-Michelle HEUGAS

DIPLOMÉE DE MÉDECINE DU TRAVAIL

Née à Pau (Basses-Pyrénées), le 29 Septembre 1923

Examinateurs de la Thèse :

MM. PIÉCHAUD, professeur..... *Président*

FONTAN, professeur.....

DUBARRY, agrégé..... *Juges*

TRAISSAC, agrégé.....

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

—

1952

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1951-1952 — N° 78

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA THÉRAPEUTIQUE ANTI-TUBERCULEUSE PAR LES THIOSEMICARBAZONES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 25 Juin 1952

PAR

Maïténa-Marie-Jeannine-Michelle HEUGAS

DIPLOMÉE DE MÉDECINE DU TRAVAIL

Née à Pau (Basses-Pyrénées), le 29 Septembre 1923

Examinateurs de la Thèse

MM. PIÉCHAUD, professeur..... *Président*

FONTAN, professeur.....

DUBARRY, agrégé..... *Juges*

TRAISSAC, agrégé.....

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

—

1952

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N... / CREYX
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	N...
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Médecine expérimentale	N...
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	N...
Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	BROUSTET

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	SARIC / DUBARRY / F.-J.TRAISSAC / BERGOUIGNAN / LENG-LÉVY
Chirurgie générale	POUYANNE / LAUMONIER / CHAVANNAZ
Obstétrique	MAHON / CHASTRUSSE

	MM.
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	DUFOUR
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER / PÉRY
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI / COUSTOU
Anatomie	RIGAUD
Chimie minérale	BABIN
Cryptogamie	LAUBIE

	MM.
Pharmacie galénique	MESNARD
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique	NEUZIL
Chimie analytique	QUILICHINI
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PÈRES,

LE DOCTEUR J.-B. HEUGAS

LE DOCTEUR P. LAPALLE

A MON PÈRE,

LE DOCTEUR J. HEUGAS

En témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.
Sa vie de travail et de dévouement sera toujours pour moi un exemple.

A MA MÈRE

A MON FIANCÉ

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. FRÉOUR

ANCIEN INTERNE ET MÉDECIN RÉSIDENT DES HÔPITAUX DE BORDEAUX

ASSISTANT DE PHTISIOLOGIE DES HÔPITAUX

ASSISTANT A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Qui nous a inspiré ce travail et en a guidé la rédaction.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude pour l'accueil qu'il nous a réservé et les conseils qu'il nous a dispensés.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TRAISSAC

MÉDAILLE D'OR DE L'INTERNAT

MÉDECIN ADJOINT DES HÔPITAUX

OFFICIER D'ACADÉMIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J.-J. DUBARRY

MEMBRE TITULAIRE DE LA SOCIÉTÉ DE GASTRO-ENTÉROLOGIE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER D'ACADÉMIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTAN

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE DES MALADIES DES ENFANTS

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. PIÉCHAUD

PROFESSEUR D'HYGIÈNE ET DE CLINIQUE DE LA TUBERCULOSE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

CHEVALIER DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

MÉDAILLE DES ÉPIDÉMIES

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

FELLOW IN THE AMERICAN COLLEGE OF THE CHEST PHYSICIANS

Pour le très grand honneur qu'il nous fait en acceptant de présider cette thèse.

Avec toute notre respectueuse gratitude.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA THÉRAPEUTIQUE ANTI-TUBERCULEUSE PAR LES THIOSEMICARBAZONES

INTRODUCTION

La thérapeutique anti-tuberculeuse a pris un essor considérable depuis dix ans, et nous pouvons, de nos jours, nous servir avec fruit de nombreux médicaments capables d'enrayer la marche d'une infection tuberculeuse.

Le meilleur médicament reste sans conteste la streptomycine de Schatz et Waksman, découverte en 1944, malgré les accidents toxiques qu'elle déclenche et la résistance des bacilles qui peut être très précoce. La chimiothérapie anti-tuberculeuse remonte à 1932 avec la synthèse de Klarer et Meitzsth du chlorhydrate de 4-sulfamido-2. 4-diaminobenzol, et à 1935 avec les expériences de Domagk sur ce corps, mais qui ont conduit à un échec.

PLAN DU TRAVAIL

Après un historique qui nous montre l'intérêt que de nombreux chercheurs accordent aux Thiosemicarbazones, nous allons nous livrer à l'étude de ces corps dans un premier chapitre qui résume des travaux allemands, américains, anglais, français et espagnols; nous nous attacherons d'abord à l'étude chimique et pharmacologique, puis clinique, leur efficacité anti-tuberculeuse sur les animaux puis sur l'homme, leur efficacité non spécifique, les accidents toxiques que cette nouvelle thérapeutique peut déclencher; enfin, sa posologie.

Un deuxième chapitre fera l'objet de notre propre expérimentation au Centre départemental de Phtisiologie Xavier-Arnozan, et nous essayerons de déduire, à la lumière de tous ces travaux, le crédit que nous pouvons accorder à la thérapeutique anti-tuberculeuse par les Thiosemicarbazones.

HISTORIQUE

En 1938, deux auteurs américains : A. C. Rich et R. H. Follis découvrent un premier corps dont l'activité anti-tuberculeuse s'avère par la suite très faible : le sulfanilamide.

En 1939, Rist-Bloch et Rémon montrent que le diamino-diphényl-sulfone ou sulfone-mère exerce sur le développement *in vitro* des bacilles tuberculeux une action inhibitrice remarquable.

En 1940, Feldman-Hinslaw et Moses constatent à leur tour qu'un dérivé de la sulfone-mère, appelé Promine, peut entraîner en quatre mois la guérison de la tuberculose généralisée lente du cobaye, même si le traitement a été entrepris tardivement. L'emploi de la Promine ou d'autres dérivés tels que la Diasone ou le Promizol fut restreint, à cause de leur toxicité et de leur action douteuse, à quelques cas limités en complément de la Streptomycine et avec l'espoir d'éviter l'apparition de la résistance des bacilles.

En 1946, Lehmann fait connaître l'acide para-amino-salicylique, dont il réserve l'emploi à des formes exsudatives jeunes et des formes toxiques.

La même année, Behnisch, disciple de Domagk, essaye un dérivé du sulfathiazol TB_4 benzaldéhydo-thiosemicarbazone et observe une action bactériostatique marquée à la dilution de 1/50.000. Domagk considère que cette action est due à la Thiosemicarbazone et, employant cette substance exempte de sulfamides, obtient un effet bactériostatique indubitable sur des cobayes, et un freinage des pousses dans les cultures de bacilles de Koch aux dilutions de 1/10.000 à 1/100.000.

Dès lors, de nombreux auteurs s'intéressent à ce corps

nouveau, soit au point de vue clinique : Kalkoff, Moncorps, Bohm, Letterer, Mertens et Bunge, Heilmeyer, soit au point de vue expérimental. Ce dernier auteur a publié, en 1949, un long exposé sur la pharmacologie des Thiosemicarbazones, leur résorbtion, leur élimination après administration orale.

Sturm tire des conclusions favorables de 200 cas traités en deux ans, lésions laryngées, vésicales, tuberculose compliquant un diabète.

Geks étudie le comportement du sérum des malades traités par le TB_1.

Klee, Buchloetz et Juneman traitent des empyèmes tuberculeux.

Kuhlmann et Knorr des tuberculoses bilatérales graves. Brandner dénonce cependant des accidents toxiques. Malluche, en 1949, donne son expérience de traitement intra-caverneux.

Stitz, sur la tuberculose laryngée, et Schaff, sur la tuberculose chirurgicale, Hoggarth, Donowich et Bernstein, Levaditi et Ravina, en France, publient cette année là leurs premiers résultats.

En 1950, Kreiss fait une synthèse des travaux sur les Thiosemicarbazones.

Joussaume et Normand rapportent 49 cas de tuberculose pulmonaire traités par le TB_1.

Ravina fait une analyse du livre de Domagk paru la même année, à Stuttgart. Domagk et ses collaborateurs y passent en revue la chimiothérapie anti-tuberculeuse, l'efficacité du TB_1 *in vitro, in vivo,* et exposent de nombreux cas de tuberculose cutanée, muqueuse, pulmonaire, bronchique, ostéo-articulaire, traités par ce corps nouveau avec des résultats intéressants. Ils envisagent aussi la posologie et les accidents toxiques qui peuvent survenir au cours de la cure.

Scholtze et Ried font des inhalations de TB_1 dans la tuberculose pulmonaire ouverte.

Renner et Bick observent 100 malades parmi lesquels 42 font des accidents toxiques.

Wagener traite des empyèmes, Walter Sitt une tuberculose rectale.

Pein rapporte son expérience d'un an.

Davis et Netzer étudient l'action du TB_1 en clinique et au laboratoire.

Aux U. S. A., Domagk publie un résumé de ses recherches. Spain, les résultats donnés par le TB_1 sur la tuberculose expérimentale du cobaye.

Simmons, la pharmacologie du TB_1 et de ses dérivés. Kinslaw et Mac-Dermott, des résultats cliniques.

En 1951, Kahrs rapporte le cas d'une agranulocytose mortelle, et Thom une hypersensibilité des enfants au traitement par le TB_1. Cunningham demande de ne pas dépasser 200 mg. par jour pour éviter les accidents toxiques. Heine dénonce l'action purement accessoire du TB_1. Ptazynski montre 45 % d'améliorations cliniques dans la tuberculose pulmonaire avec le TB_1 seul, et 80 % avec une association TB_1 P. A. S.

Sturm tire des déductions thérapeutiques de ses études sur la pharmacologie du TB_1.

Birk et Roesgen rapportent leur expérience à propos d'un mécanisme d'action du TB_1, non plus bactériostatique seulement, mais antigénique.

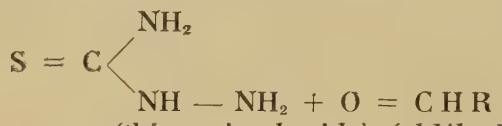
May juge que le TB_1 agit sur les phénomènes généraux dans 50 % des cas de tuberculoses osseuses fermées et 46 % des cas de tuberculoses ouvertes. Il ne conseille pas d'abandonner cependant la thérapeutique par le repos plâtré et la cure climatique.

Après cet historique volontairement succinct, nous allons exposer en détail les travaux de quelques-uns des auteurs précités.

CHAPITRE PREMIER

A. — ÉTUDE CHIMIQUE

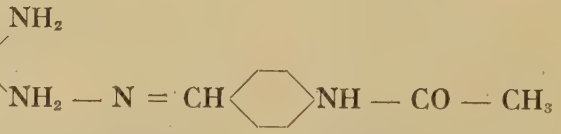
Les Thiosemicarbazones sont des composés de synthèse qu'on obtient en condensant des thiosemicarbazides avec des aldéhydes, selon la formule générale :



(thiosemicarbazide) (aldéhyde)

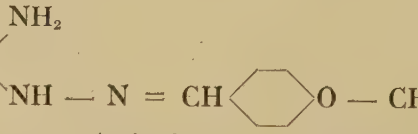
L'activité anti-tuberculeuse est limitée aux Thiosemicarbazones de benzaldéhydes ou d'aldéhydes hétérocycliques. Les composés retenus ont été :

Le TB_1



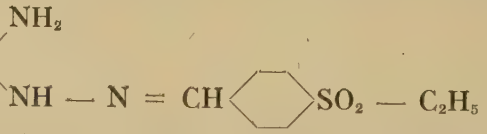
(para-acétyl-amino-benzaldéhyde) (Thiosemicarbazone)

Le TB_2



(para-anisaldéhyde) (Thiosemicarbazone)

Le TB_3



(para-éthyl-sulfonyl-benzaldéhyde) (Thiosemicarbazone)

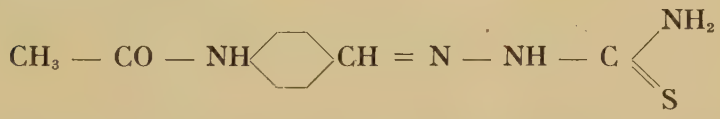
Le TB_5 est le dérivé de réduction du TB_1. Il est moins toxique mais moins actif.

Le TB_6 est un dérivé soluble très voisin du TB_1. Il donne de bons résultats.

Le TB_1 est une poudre jaune finement cristalline, amère, très peu soluble dans l'eau (0,088 p. 1.000) à 20° ; peu soluble dans l'alcool, l'acétone, le chloroforme. Un peu plus soluble dans le sérum sanguin et l'urine, mais soluble à chaud dans la lessive de soude diluée dans le glycérol, soluble à froid dans l'acide sulfurique, le propylène-glycol, le fornamide, la méthyl-acétamide et les solutions aqueuses d'antipyrine. Il peut être dosé colorimétriquement dans les liquides organiques, par les méthodes de Wollenberg.

B. — DIFFÉRENTES ÉTUDES PHARMACOLOGIQUES EFFECTUÉES SUR LE TB_1

D'après Sturm et Wernitz, le TB_1 est détruit dans son groupement thiosemicarbazone, et il s'élimine par formation d'acéto-amide



dont la quantité est maxima trois heures après la prise.

Une dose unique de 100 mg. *per os* s'élimine :

— Au bout de trois heures ..... 30 p. 100
— Au cours du premier jour ..... 50-60 p. 100
— Après quarante-huit heures ..... 70-80 p. 100
— Au troisième jour, l'élimination est terminée.

Les auteurs ont effectué les mêmes recherches avec des prises de 50 à 600 mg., et ont trouvé les mêmes pourcentages. Après plusieurs semaines de traitement, il n'y a pas de dépôt de TB_1 dans les tissus. Les auteurs concluent à la destruction du TB_1 par le suc gastrique, et son absorption par les aliments, surtout les hydrates de carbone. La diazo-

réaction dans les urines subit alors de grandes fluctuations analogues chez des individus sains ou des malades tuberculeux. Le TB_1 s'élimine en abondance si la tuberculose est évolutive : 10 p. 100 de plus que chez le sujet sain, à cause de l'inappétence des malades.

La concentration de Thiosemicarbazone non détruite dans les urines doit être de 1/100.000e dans la phase d'élimination maxima, trois à six heures après une prise de 0,1 g. de TB_1, pour avoir un effet bactériostatique dans les reins et les canaux urinaires. C'est ainsi que la limite inférieure de la dose de TB_1 doit être de 0,05 g.

D'après Simmons, le TB_1 est retenu dans l'organisme à des doses non négligeables. Après une prise unique de 200 mg. *per os :*

— Avant vingt-quatre heures : 8,5 à 26,2 p. 100 de TB_1 étaient éliminés;

— De vingt-quatre à quarante-huit heures : 5,7 à 18,5 p. 100.

Les essais pharmacologiques de cet auteur semblent indiquer que le médicament n'est pas retiré du sang uniquement par voie rénale. Le produit se transformerait en un autre corps, ce qui diminue les quantités dosées dans le sang. Au cours d'un traitement continu de 800 mg. par jour en quatre prises pendant quinze jours, les concentrations sanguines vont de 5 à 10 γ/cm^3. Si l'on donne 400 mg. par jour, 2,5 à 4,5 γ/cm^3.

L'élimination urinaire, pendant les vingt-quatre heures qui ont suivi une prise de 200 mg., est de 13,8 à 50,3 p. 100.

Heilmeyer a étudié la concentration sérique maxima après une dose orale unique de 300 mg. Elle est de 2 γ/cm^3.

Après vingt-quatre heures, on ne retrouve que des traces de TB_1 dans le sérum. Il n'y a pas de parallélisme entre les concentrations sanguines et les doses calculées en milligrammes par kilogramme de poids; mais Heilmeyer constate un rapport entre la concentration sanguine et les phénomènes toxiques. Le sérum prélevé deux à trois heures

après l'absorption de 100 mg. de TB_1 se montre bactériostatique (Geks). Les études quantitatives de Sturm et Wernitz apportent la conviction que le TB_1 n'a pas d'efficacité sur la dispersion hématogène du bacille de Koch; une prise unique orale de TB_1 (0,6 g.) se retrouve dans le sang à la dose de 0,25 mg. p. 100, dose non bactériostatique.

Au niveau du larynx, des reins, il peut y avoir un effet local sur le développement du bacille, mais que l'on ne retrouve pas dans la tuberculose pulmonaire cutanéo-osseuse si le médicament est administré *per os*. Il ne s'agirait plus, dans ce cas, d'une action thérapeutique du médicament sur le bacille de Koch, mais d'une action antigénique, d'une modification de l'organisme atteint d'infection tuberculeuse. Nous en reparlerons plus loin.

C. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

« Le mode d'action du TB_1 est différent de celui des autres produits actuellement utilisés contre le bacille de Koch », nous rapporte Kreiss. Au contraire du P. A. S., des sulfones ou du sulfatiazol, il n'est pas inhibé par l'acide para-amino-benzoïque; au contraire de la streptomycine, il reste actif en présence des groupements sulfhydriles comme ceux de la cystéine ou du glutathion. L'examen au microscope électronique montre par ailleurs que, tandis que la streptomycine entraîne la dissolution simple du corps bactérien, le TB_1 provoque l'apparition des formes de souffrance, ramifiées ou massuées du bacille. Enfin, l'action du TB_1 serait bactéricide après un court contact, alors que, à la même concentration, P. A. S. et streptomycine laissent des germes vivants pendant un délai prolongé. L'altération des bacilles de Koch chez les sujets traités peut également se manifester par l'apparition des formes anormales en paquets, granuleuses, inégalement colorées ou même non acido-résistantes. Ces formes restent

cependant identifiables au microscope à fluorescence.

In vivo, l'action du TB_1 n'équivaut pas à celle de la streptomycine, mais dépasse celle du P. A. S. Chez le cobaye, selon Domagk, les effets ne sont évidents que pour des doses considérables (de 50 à 200 mg. par jour) ; on peut alors obtenir la guérison totale histologique d'une infection massive (1 mg. de bacilles), les animaux étant sacrifiés au deuxième mois.

Chez le lapin, un traitement local après inoculation dans les muscles du dos, amène une diminution importante de la lésion locale et de la dissémination viscérale.

Chez la souris traitée *per os* après une injection intraveineuse massive (1 mg. de bacilles) avec 10 mg. de TB_1 pendant quarante-six jours, Levaditi trouve 41 % de survivantes au cinquante-huitième jour, alors que tous les témoins sont morts avant le trentième jour. Les conclusions de Levaditi sont :

« Le TB_1 a des analogies avec le P. A. S. Son effet curatif n'est pas radical, les récidives sont fréquentes. L'autopsie des animaux montre une pauci-bacillose pulmonaire; chez les témoins, les nodules sont caséifiés; les souris traitées ont de l'alvéolite. Il y a dégénérescence des bacilles de Koch phagocytés par les monocytes. »

Hoggarth et ses collaborateurs, en mêlant diverses thiosemicarbazones à la nourriture de souris (0,25 mg. à 10 mg. par animal et par jour; durée, quatorze jours), ont vu tous les animaux traités vivants après la mort du dernier témoin.

Donovick et Bernstein confirment l'action des doses élevées, mais montrent qu'on peut encore constater une augmentation significative de la survie avec 8 mg., ce qui rapproche des doses thérapeutiques.

Spain répartit 75 cobayes en groupes de 15. Les uns sont témoins, les autres reçoivent 50 mg. de Tibione (groupe III), ou 2 mg. de Streptomycine (groupe IV), ou 30 mg. de Tibione associés à 2 mg. de Streptomycine (groupe V), ou

100 mg. de P. A. S. et 2 mg. de Streptomycine (groupe VI). Les formations tuberculeuses progressives et évolutives chez les animaux témoins montrent une tendance à la résolution chez les animaux du groupe III, moins nette cependant que dans le groupe IV. La Tibione associée à une dose sub-efficace de Streptomycine, donne de meilleurs résultats que l'administration simultanée de P. A. S. et Streptomycine. La Tibione est plus efficace si on l'associe à la Streptomycine.

Telles sont les conclusions de Spain.

Heilmeyer attire l'attention sur le fait que l'action bactériostatique du TB_1 est, *in vitro,* dix à cent fois moindre que celle du P. A. S., mais elle est, par contre, *in vivo,* notablement supérieure, le TB_1 ayant la même efficacité que le P. A. S., à des doses cinquante fois moindres. De plus, le TB_1 agissant dans la polyarthrite rhumatismale aussi bien que dans les métastases cancéreuses ou les états de sensibilisation allergique, Heilmeyer en déduit qu'il régularise l'équilibre des colloïdes plasmatiques.

Son effet inactivant sur la toxine tuberculeuse est une hypothèse émise par son collaborateur Brandner. Celui-ci a pu prouver qu'un mélange de TB_1 et de tuberculine ne donne pas de réaction allergique locale chez des individus infectés, mais cette réction a lieu quand on mélange de la Streptomycine ou du P. A. S. avec la tuberculine. Il ne s'agit pas d'une action désensibilisante du TB_1 sur la peau, mais d'une inhibition de la toxine. Ces réactions intradermiques sont positives si le mélange est récent; après une heure ou même vingt-quatre heures, les résultats sont négatifs dans 50 à 60 % des cas.

Nous terminerons l'exposé des études expérimentales sur le TB_1 par le problème de la résistance des germes à cette chimiothérapie.

Contre la résistance, nous trouvons les protagonistes du TB_1, comme Domagk qui oppose TB_1 et Streptomycine, en disant que celle-ci donne de la résistance, alors que le

premier ne l'engendre pas, d'où l'usage de recommander des cures longues.

Malluche affirme n'avoir jamais observé de souches résistantes, tandis que Davis, Netzer, Schwartz et Pattison, en Amérique, donnent l'opinion inverse. Ils rapportent onze cas, dont une fois quatre semaines après le début du traitement.

Jullien, Rist et Cals dénoncent à ce propos l'erreur des traitements successifs par les antibiotiques. Des cures de Streptomycine-P. A. S.-TB_1 conduisent, *in vitro*, à la résistance aux trois produits. Il faut y substituer des traitements associés comme le proposent Rist, Fouquet et Teyssier. Pothmann et Reinecke ont observé deux fois sur sept cas traités par le TB_1, P. A. S. et Streptomycine, une apparition simultanée de la résistance au TB_1 et P. A. S.

D. — EFFICACITÉ SUR L'HOMME

Les auteurs dont nous avons lu les travaux accordent au TB_1 une action particulièrement nette sur les signes généraux et fonctionnels de tuberculose, surtout dans les cas de tuberculose pulmonaire.

Mertens et Bunge, en 1949, rapportent leurs premières expérimentations. Le TB_1 ne donne aucun résultat dans la granulie ou la méningite tuberculeuse. Dans la tuberculose pulmonaire, l'activité du TB_1 se manifeste plus nettement si la lésion relève d'un processus inflammatoire chronique. Plus labile est la lésion, meilleure paraît être la circulation, et la TB_1thérapie est ainsi plus satisfaisante. Les cas stabilisés chroniques de tuberculose pulmonaire réagissent de façon moins favorable.

En instillations intra-caverneuses, le TB_1 conduit à d'excellents résultats. Il prépare le malade à la collapsothérapie et lutte contre les complications postopératoires si on l'administre *per os*. Mertens et Bunge demandent d'adapter la posologie à la forme, à l'état du processus

tuberculeux et à la tolérance du malade : 2 mg. par kilogramme, par jour, en moyenne.

Les accidents toxiques sont transitoires. C'est ainsi que Scholtze et Ried, traitant, en 1950, par des inhalations de poudre de TB_1, des cavernes de grosses dimensions, ont pu assister à une amélioration de l'état général du patient, une négativation des crachats malgré la persistance de l'image cavitaire; le malade est plus euphorique, il mange mieux, il engraisse, sa température se régularise et la vitesse de sédimentation des hématies s'abaisse. Il n'y a aucun effet secondaire fâcheux, souvent même le TB_1 est mieux supporté en inhalation que *per os*.

Boehm et Brecke publient les pourcentages suivants :

Formes aiguës (64 cas)		Formes chroniques (57 cas)	
Cas non influencés :			
10 cavernes chroniques. 3 disséminations récentes ..... 1 miliaire	14 à 21 %	84 cavernes productives.. 5 infiltrats excavés .... 5 cavernes sous thoracoplastie ..... 1 miliaire ..... 2 broncho - pneumonies caséeuses	38 à 66 %
Cas peu influencés :			
11 tuberculoses exsudatives ..... 1 dissémination récente	12 à 18 %	11 cavernes productives.. 4 infiltrats excavés .... 1 caverne sous thoracoplastie	16 à 28 %
Cas nettement influencés :			
17 cavernes récentes.... 19 disséminations ..... 1 miliaire ..... 1 tuberculose primaire.	38 à 59 %		3 à 5,8 %

Ces auteurs ont constaté :

19 cas de réduction de lésions extensives;

12 cas où les B. K. ont disparu des crachats;

28 cas où la fièvre a baissé;

27 cas où la vitesse de sédimentation est redevenue normale;

8 cas qui ont été justiciables de la chirurgie.

Formes extra-pulmonaires

		Influencés	Effet passager	Effet nul
Lymphadénites, fistules	41 cas	24	8	9
Empyèmes	7 —	3	2	2
Tuberculose du larynx	19 —	16	1	2
— bronchique ...	14 —	12	1	1
— intestinale	42 —	28	12	2

Pein rapporte son expérimentation d'un an : 1 cas de tuberculose bronchique, 3 tuberculoses intestinales, 4 vésicales, 2 infiltrats récents, des adénites et 1 tuberculose laryngée. Le TB_1 a, d'après lui, une influence favorable sur toutes ces formes d'infection. C'est un traitement adjuvant qui ne permet pas de négliger ni la collapsothérapie, ni le repos. Cependant, il a observé, sur 58 malades tout venants, surtout des grabataires :

40 cas : diminution de la fièvre;
25 — : négativation des crachats;
37 — : augmentation de poids;
25 — : abaissement de la vitesse de sédimentation;
7 morts.

Le TB_1 est efficace à doses très faibles : 0,05 à 0,15 g. par jour. Mais il doit être administré avec beaucoup de prudence, à cause de certains accidents toxiques sur lesquels nous reviendrons dans un autre chapitre.

D'après Kalkoff, cette substance améliore en quelques mois presque tous les cas de lupus et peut arriver à en procurer une guérison complète. Selon Arold, elle a apporté une transformation importante dans le traitement des lésions tuberculeuses des voies aériennes supérieures. Elle permet d'obtenir également de bons résultats dans les adénites, à condition d'être prolongée pendant plusieurs

mois. En général, d'après KUHLMANN et KNORR, une amélioration nette se produit en six à huit semaines.

Sur 233 malades atteints de tuberculose pulmonaire, ces auteurs ont constaté des résultats nets, surtout dans des cas de lésions exsudatives avec des doses faibles. S'il existe des foyers fibreux, il faut employer des doses élevées, et les résultats sont moins favorables. Certains malades deviennent justiciables de la chirurgie, ou s'il s'agit de tuberculose récente, les auteurs prétendent pouvoir éviter une intervention mutilante; le TB_1 agit sur la toux et l'expectoration qu'il négative, mais ne ferme pas les cavités.

KLEE a traité 300 cas de tuberculose pulmonaire par un sulfathiazol : le TB_4, et par trois Thiosemicarbazones : TB_1, TB_5, TB_6. Le TB_6 a dû être abandonné, car il s'est avéré inefficace. 117 malades reçurent durant treize à quatorze mois, les Thiosemicarbazones. C'étaient des formes très diverses, allant de l'infiltrat précoce aux miliaires et aux formes fibro-caséeuses. 80 malades furent améliorés, 17 non modifiés, 6 s'aggravèrent et 14 moururent durant le traitement. Parmi ces 117 malades, 80 furent traités sans adjonction d'une autre thérapeutique. 37 avaient en même temps un pneumothorax. Sur ces 37 malades, 30 furent améliorés, 3 ne furent pas modifiés, 2 s'aggravèrent et 2 moururent.

La conclusion de KLEE est la même que celle des autres auteurs : le TB_1 agit sur les signes généraux et fonctionnels. Les injections locales sont capables d'avoir une action efficace sur les empyèmes tuberculeux dont elles font disparaître les bacilles, alors que le TB_1 *per os* n'a aucune influence sur leur évolution. Ces injections doivent être faites précocement. Les formes aiguës et sévères des pleurésies ont une évolution favorable et accélérée avec défervescence rapide de la fièvre et diminution parallèle de la vitesse de sédimentation.

JOUSSAUME et NORMAND concluent à l'emploi du TB_1 dans des formes de tuberculose récente, discrète et bacillifère

par intermittence, où l'on hésite à créer un pneumothorax. Ces cas ne paraissent pas justiciables d'un traitement par streptomycine, car on veut conserver ce médicament précieux et ne pas le gaspiller dans ces formes peu évolutives. Ces auteurs accordent alors un grand crédit au TB_1.

Boshamer guérit des tuberculoses urinaires ulcéreuses ou nodulaires avec localisations à la vessie, l'urètre, les uretères, avec des doses de 0,025 à 0,05 g. de TB_1 durant trois à cinq semaines, que l'on augmente au bout de dix à douze semaines jusqu'à 0,20 g. Les B. K. disparaissent rapidement des urines et les fonctions rénales s'améliorent.

Ullmann signale 20 % d'améliorations dans des cas de tuberculoses osseuses et articulaires.

Wagener emploie, dans des empyèmes tuberculeux, une solution de TB_1/glycérine, dont 5 cm^3 d'une solution à 10 p. 100 équivalent à 0,5 g. Pour un traitement, en moyenne, il utilise 3,3 g. Il ne constate aucun accident toxique, car la résorption se fait essentiellement *in situ*. Wagener demande d'observer un certain intervalle entre les instillations : trois à six jours. Le traitement consiste à vider la cavité, la nettoyer avec une solution de ClNa, à instiller le TB_1/glycérine. On recommence jusqu'à disparition des bacilles de Koch. L'auteur ne continue pas le TB_1 (si les champs sont stériles) jusqu'à disparition de l'exsudation. Il apporte les résultats suivants d'après 10 cas :

90 % négativation des champs;
40 % poursuite du pneumothorax sans exsudation ou perte de collapsus;
40 % pratique d'un oléothorax;
20 % exsudat moyen a persisté;

pour lesquels la durée moyenne de traitement a été de cinq semaines.

Walter Sitt a traité une tuberculose rectale par des suppositoires de TB_1 (0,05 g.) et par des comprimés (0,05 g.) associés au Supronal. Après huit semaines, tout rentre dans l'ordre; l'auteur affirme la guérison clinique, mais il persiste

des tubercules frais non calcifiés, ainsi que le rétrécissement ulcéreux. Il recommande la poudre de TB_1 en traitement local des tuberculoses fistuleuses anales ou cutanées péri-anales.

En 1951, Ptazynski et Salvi, de Bournemouth, rapportent leur expérience d'un an au sujet du traitement de 24 cas de tuberculose pulmonaire par le TB_1 seul, et de 20 cas par l'association de TB_1 et P. A. S. Ces auteurs concluent à 45 % d'améliorations dans le premier cas, et 80 % dans le deuxième. Il faut, disent-ils, élever progressivement les doses. L'amélioration est plus lente à apparaître avec le traitement au TB_1 seul qu'avec l'association TB_1 - P. A. S. Celle-ci donnerait les mêmes résultats que la Streptomycine.

Heine compare l'efficacité des traitements classiques de la tuberculose pulmonaire et du TB_1.

L'amélioration est proportionnelle, dans les deux cas, à la durée de la thérapeutique. Il est à remarquer que la mortalité diminue avec la durée du traitement, quand il s'agit de médications classiques. Elle reste stationnaire avec le TB_1. Il n'est qu'une cause accessoire du recul de la mortalité durant les années d'expérimentation de l'auteur. Se basant sur l'examen des clichés radiologiques, Heine constate l'action non spécifique du TB_1 sur la lésion tuberculeuse. Il influence l'état général du patient, l'état des bronches, de la muqueuse intestinale, mais il n'empêche ni les récidives, ni les aggravations de lésions ulcérées.

	Durée du traitement	Nombre de malades	Aggravés	Sans changement	Améliorés	Nombre de guérisons
Traitement classique.	1 an	225	26 (11,6 %)	149 (66,2 %)	50 (22,2 %)	Sur 188 : 88 (46,8 %)
Traitement par le TB_1	1 an	162	27 (16,7 %)	101 (62,3 %)	34 (21 %)	Sur 70 : 17 (24,3 %)

Malluche a étudié 100 malades et pratiqué une thérapeutique intra-caverneuse, en instillant tous les jours 0,1 g. de TB_1 dans une solution de glycérine à 20 p. 100; tous les deux ou trois jours, il ajoutait 10 à 20.000 u. O. de Pénicilline, ou même de Streptomycine (0,25 g. dans la caverne et 0,50 à 0,75 g. intramusculaire). De plus le TB_1 est administré *per os*, à la dose de 0,05 à 0,10 g. Le B. K. est ainsi détruit au cours de trois semaines environ. L'auteur n'a pas constaté de TB_1 - résistance, ni d'accident toxique.

De très vastes cavernes se ferment, car le TB_1 a un effet local : il y a résorption des cellules tuberculeuses et normalisation du parenchyme. Les malades sont considérablement améliorés et sont rapidement désintoxiqués. L'auteur rapporte 50 % de succès avec cette méthode qui est simple, n'endommage pas le poumon.

May traite 200 cas de tuberculose ostéo-articulaire : 125 sont des tuberculoses multiloculaires simples, fermées, et 75 sont des suppurations fistuleuses avec infection. La durée du traitement et de huit mois en moyenne.

52 % des malades ont bien toléré le TB_1,
24 % des malades l'ont très mal toléré,
24 % des malades ont eu des accidents toxiques passagers.

Dans :

50 % des cas le TB_1 agit sur les phénomènes généraux,
78 % des cas : aucune amélioration *in situ*,
9 % des cas : améliorations remarquables,
8 % des cas : aggravations,
3 % des cas : mort par dissémination.

May a essayé sans succès le TB_4 ou Solvoteben; dans ces cas, 46 sur ces 125 malades ont reçu du TB_1, du P. A. S. et de la Streptomycine, successivement ou simultanément si le TB_1 était sans succès depuis une période de six mois, ou s'il se produisait des complications uro-génitales.

May a employé le TB_1 en l'associant à la chirurgie osseuse, à la dose de 3 à 5 g., sous forme de poudres, ainsi

que de la Streptomycine par voie générale et de la Pénicilline. Dans ces cas, il a observé une guérison plus rapide que par immobilisation plâtrée. Il assure que la précocité du traitement par le TB_1 est une condition indispensable pour obtenir un bon résultat.

Dans les 75 cas de tuberculose fistulisée, le TB_1 conduit à la fermeture des fistules et la diminution de la sécrétion avec un pourcentage de 46 %. L'auteur a pratiqué des lavages puis des instillations locales associés à l'administration de TB_1 *per os*. Ces instillations conduisent à des succès si le couloir fistuleux est court et si les géodes ne sont pas cartonnées, c'est-à-dire mal irriguées.

Le TB_1 est un adjuvant de la chirurgie, et l'auteur rapporte des cas de suppuration des os plats et des extrémités guérie par une association de TB_1 - P. A. S. et Streptomycine. De même qu'une tuberculose du rachis et des hanches avec des abcès étendus. 41 malades ont été ainsi libérés du repos plâtré. 16 infections surajoutées ont disparu, les fistules ont guéri, mais la consolidation des os n'est pas terminée. 10 malades n'ont pas eu d'améliorations, 2 ont été aggravés, 6 sont morts.

L'auteur fait remarquer que, pendant les années 1945-1947, la proportion de mortalité était de 64 %, et qu'elle est tombée à 12 % en 1948-1950. Aux U. S. A., les auteurs rapportent, au courant des mêmes années, un abaissement de 9,6 à 16,8 %.

Ulmann rapportait, en 1950, 20 % d'améliorations, tandis que 67,5 % des malades ne ressentaient aucun effet de la cure, 5 % étaient aggravés et 7,5 % sont morts.

Les résultats publiés par May sont encourageants, mais l'auteur demande de conserver tout son crédit à la thérapeutique classique du repos plâtré et de la cure climatique.

En conclusion, ces différents auteurs montrent l'action prépondérante du TB_1 sur les tuberculoses pulmonaires jeunes ou les tuberculoses chroniques exsudatives, dont il

supprime les signes fonctionnels. L'état général du malade est amélioré. Le TB_1 n'a pas d'action dans la tuberculose fibreuse; en instillation dans les spéléostomies ou en lavages pleuraux dans les empyèmes, cette chimiothérapie donne de bons résultats.

Par ordre d'efficacité, elle est employée également dans les tuberculoses laryngées, intestinales, cutanéo-muqueuses, rénales, les tuberculoses ostéo-articulaires, avec un pourcentage d'amélioration variable selon les auteurs.

Efficacité non spécifique

Après cette revue des études publiées sur l'efficacité des Thiosemicarbazones chez les animaux et chez l'homme, eu égard à son activité bactériostatique, nous rapportons un article de Birk et Roesgen qui met en lumière l'activité antigénique et non spécifique du TB_1. Ce produit paraît provoquer très rapidement une modification profonde dans la répartition des colloïdes du plasma, alors qu'il ne modifie ni les albumines, ni la globuline, ni le fibrinogène. Les auteurs ont fait des épreuves à l'adrénaline, six semaines avant et six semaines après le traitement au TB_1, dressant une courbe pour chaque malade qu'ils mettent en parallèle avec l'amélioration clinique et radiologique des patients. Le TB_1 normalise la réaction à l'adrénaline.

Le TB_1 rétablit l'équilibre troublé du système végétatif par son action sur le diencéphale. Mais ces effets ne sont pas spécifiques de la tuberculose. Le TB_1 agit, d'après ces auteurs, sur toutes les maladies en relation avec les centres nerveux, la polyarthrite chronique évolutive par exemple. Nous retrouvons ici l'opinion déjà émise par Heilmeyer, et que nous avons consignée au chapitre de l'étude expérimentale des Thiosemicarbazones.

Cas	SANS TB_1		AVEC TB_1		ASPECTS
	Normal	Pathologique	Normal	Pathologique	Clinique et Radiographique
1	O + X	»	O + X	»	amélioration
2	O + X	»	O + X	»	amélioration
3	»	O + X	O + X	»	amélioration
4	»	O + X	O + X	»	amélioration
5	O	+ X	O + X	»	amélioration
6	»	O + X	O + X	»	amélioration
7	»	O + X	O + X	»	sans changement
8	O + X	»	»	O + X	aggravation
9	»	O + X	O	+ X	amélioration légère
10	O + X	»	O + X	»	aucun effet

N. B. — + = formule sanguine;
O = tension artérielle, pouls;
X = glycémie.

E. — INCIDENTS ET ACCIDENTS TOXIQUES

Chemin faisant, nous avons remarqué l'insistance de certains auteurs sur la toxicité de ces produits. Au début de leur emploi, on a observé divers phénomènes toxiques qui ne se présentent plus aujourd'hui grâce à la plus grande pureté du produit et, surtout, à la diminution des doses employées. Cependant, il est courant d'observer, les premiers jours, une anorexie, des vomissements, de la diarrhée qui cèdent parfois spontanément ou exigent la suspension transitoire du médicament. On peut voir des céphalées, de la somnolence. Kalkoff rapporte un cas de tension oculaire, signature d'un œdème cérébral.

Sur 151 patients atteints d'accidents toxiques divers, Boehm et Brecke dressent la statistique suivante :

			Arrêt du traitement	
Anorexies	107	(43 » %)	21	(8 » %)
Vomissements	43	(17 » %)	15	(6 » %)
Céphalées	24	(9 » %)	»	»
Vertiges	14	(5 » %)	»	»
Troubles rénaux, albuminurie.	15	(6 » %)	»	»

			Arrêt du traitement	
Troubles hépatiques	5	(2 » %)	1	(0,4 %)
Ictères	5	(2 » %)	5	(2,04 %)
Sensibilisation aux protéines.	5	(2 » %)	»	»
Anémie	5	(2 » %)	3	(1 » %)
Agranulocytose	1	(0,4 %)	1	(0,4 %)
Exanthème	13	(5,3 %)	»	»
Conjonctivite	9	(3,6 %)	»	»

Eizaguirre rapporte des cas d'éruptions urticariformes plus ou moins discrètes qui cèdent rapidement en diminuant la dose de TB_1. Il semble que celui-ci ait la propriété de sensibiliser l'organisme à diverses protéines alimentaires et aussi à certains médicaments tels que le pyramidon, la quinine, l'antipyrine, selon Brandner, qui a vu des manifestations allergiques chez des malades qui mangèrent du fromage et des poissons bleus durant le traitement. Ces phénomènes sont toujours transitoires.

Renner et Bick ont eu 42 % d'incidents toxiques : inappétence, gastralgies, vomissements, céphalées, plus rarement des dermites, des conjonctivites.

Klee, en 1950, dans le livre de Domagk, fait une mise au point de la pathogénie de ces phénomènes : l'excitation de la muqueuse gastrique, des centres nerveux et neuro-végétatifs donne ces nausées, ces malaises et cette anorexie. Les réactions cutanées, les modifications de la formule sanguine, l'urobilinurie, le subictère, la diminution de la vitesse de sédimentation sont pour Klee des phénomènes allergiques dont les relations avec les effets bactériostatiques des Thiosemicarbazones ne sont pas démontrées. Les incidents toxiques dus au TB_1 sont bénins, essentiellement transitoires, et ne provoquent aucune lésion rénale ou hépatique, comme certains auteurs ont voulu le démontrer. Klee est affirmatif dans ses conclusions : la diminution des doses employées suffit à les faire disparaître.

En 1951, Cunningham signale l'albuminurie comme

complication courante du traitement par le TB_1, sans autres symptômes de dysfonction rénale.

Ptazynski et Salvi comparent les incidents dus au TB_1 et ceux qui sont provoqués par l'association TB_1 - P. A. S.

	TB_1	TB_1 - P. A. S.
Céphalées	4	0
Troubles digestifs	4	4
Troubles cutanés	2	1
Troubles hépatiques	0	2
Conjonctivite	1	0
Albuminurie	1	0
Prurit	1	1

Miadonna, de Milan, a traité 107 cas de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire. Dans 18,7 % des cas la cure de TB_1 a été interrompue en raison des manifestations toxiques.

L'action la plus sérieuse est une agranulocytose. Kuhlmann en signale un cas parmi 120 malades. Mertens et Bunge demandent un contrôle fréquent de la formule sanguine. Merkel signale deux cas d'agranulocytose après un mois de traitement et une dose de 3 g. Heilmeyer présente un autre cas où le pyramidon, associé au TB_1, donne lieu à une agranulocytose par sensibilisation de l'organisme au groupe pirazolone. Kahrs rapporte un cas mortel avec fièvre et exanthème étendu à type de dermatite exfoliatrice après 12,7 g. de TB_1. L'éruption disparut au bout d'une semaine et la fièvre tomba. Elle reprit le vingtième jour, s'accompagnant d'une angine agranulocytaire et d'hémorragies de la muqueuse buccale. La moelle sternale, qui fut ponctionnée, était déshabitée. La mort survint en quelques jours. Kahrs insiste sur le danger du TB_1 dont les doses ne doivent pas dépasser 100 à 175 mg. par jour, et dont la cure doit être contrôlée fréquemment.

Thom étudie deux cas de lésions causées par le TB_1 avec

issue fatale, chez deux enfants. L'auteur estime qu'il semble exister dans l'enfance une susceptibilité particulière ainsi que parfois une hypersensibilité individuelle. Les lésions anatomo-pathologiques consistaient avant tout en une surcharge graisseuse des tissus.

Eizaguirre se demande si les races nordiques sont plus sensibles à ces troubles de la formule sanguine; ces observations précédentes paraissent confirmer cette idée et, en Espagne, l'auteur n'a pas eu connaissance de phénomènes de ce genre. Un fait constaté classiquement est l'hyperleucocytose coïncidant avec une polynucléose importante pendant les premiers jours du traitement, qui diminue au bout d'un mois ou quarante-cinq jours, en même temps que s'établit l'amélioration clinique. Moins graves sont la légère diminution de l'hémoglobine et des hématies avec augmentation de la bilirubine indirecte dans le sérum et de l'urobiline dans les urines.

Eizaguirre fait observer la possibilité de réactivation des lésions, aussi bien au début du traitement qu'après plusieurs mois. « Nous avons pu voir dans deux cas cette réaction manifeste dans des phases aiguës du processus; dans des lésions non stabilisées après une amélioration clinique et radiologique, la réactivation survient sans élévation de température, sans modifications de l'état général ni de l'expectoration; cependant, un contrôle radiologique fréquent nous a permis de voir une plus grande infiltration péri-focale des lésions qui augmentent de volume avec une densité plus importante des parois. »

D'après Hubsmann, le TB_1 libère une grande quantité d'endo-toxines bacillaires qui stimuleraient les lésions comme la tuberculine, donnant lieu à un véritable choc avec ses phénomènes toxi-infectieux correspondants.

F. — POSOLOGIE

Nous en venons à envisager maintenant la posologie des Thiosemicarbazones.

Dans les cultures de bacilles, Domagk considère que l'action des Thiosemicarbazones se perd peu à peu par destruction de la substance active. De ce fait, on doit maintenir le traitement de façon continue à des doses modérées, évitant les doses élevées génératrices de chocs tuberculiniques et de phénomènes toxiques.

Dans les formes aiguës, il recommande de tâter la tolérance du sujet avant d'arriver à une dose efficace.

Dans les formes chroniques, la tolérance est plus grande et on peut augmenter la dose plus rapidement.

Klee, en 1944, donne en moyenne :

— 2 à 4 mg. par kilogramme et par jour de TB_1;

— 6 à 15 mg. par kilogramme et par jour de TB_5.

Kuhlmann et Knorr ont essayé pendant seize à vingt semaines, dans des cas de tuberculose ostéo-articulaire, le TB_6 intraveineux en solution avec 100 cm^3 d'eau physiologique. 20 p. 100 en intrapleural (0,02 à 0,03 g. en solution dans 10 g. d'eau physiologique), pour un traitement intra-rachidien.

Joussaume et Normand donnent 0,10 à 0,30 g. par jour. Ces doses nous paraissent un peu élevées.

Wagener dissout 0,05 g. dans une solution de glycérine à 10 p. 100 pour instillations dans des empyèmes tuberculeux. W. Sitt donne des suppositoires à 0,05 g. Pein demande de ne pas dépasser 50 à 150 mg. par jour. Malluche institue un traitement intra-caverneux avec 0,1 g. de TB_1/glycérine. Sturm et Wernitz recommandent 200 à 300 mg. par jour comme dose maxima. Catta préconise 50 mg. par jour au cours de la première semaine et 100 mg. pendant la deuxième semaine du traitement qui sera interrompu au bout de quarante-cinq jours. Eizaguirre

conclut de son expérimentation que toute pause dans le traitement est superflue et illogique, même sous prétexte d'intolérance digestive. Le TB_1 ne serait efficace qu'après une administration continue pour obtenir un taux permanent dans le sang. En recommençant un traitement interrompu, Eizaguirre n'a pas obtenu les mêmes effets favorables qu'après un traitement continu.

En conclusion, nous dirons que l'étude des accidents toxiques et de la posologie comparée des différents auteurs nous conduit à préférer l'administration des doses modérées, de l'ordre de 50 à 200 mg., chez un adulte, en considérant la tolérance particulière du sujet. Un contrôle régulier de la formule sanguine, une analyse des urines pour déceler une albuminurie nous paraissent les seuls éléments auxquels nous devons nous attacher dans la conduite de cette nouvelle thérapeutique. Le TB_1 peut être administré *per os* dans les tuberculoses récentes; *in situ* dans la tuberculose des muqueuses en l'associant à la voie parentérale.

La voie intra-rachidienne n'est pas à retenir, car le TB_1 n'agit pas sur les méningites.

Heilmeyer a fait prévoir récemment (janvier 1952) une utilisation très active de la Thiosemicarbazone sous forme d'aérosols, dans le traitement des lésions laryngo-trachéo-pulmonaires.

CHAPITRE II

Notre expérimentation au Centre départemental de Phtisiologie Xavier-Arnozan a porté sur 38 malades très différents.

Ce sont des cas de tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse chronique, fibreuse, bronchique, laryngée, une adénite et des primo-infections.

Les uns ont subi uniquement un traitement au TB_1 *per os;* chez d'autres, nous l'avons associé à la Streptomycine ou au P. A. S.

Dans 5 cas, l'intolérance fut totale. Chez 2 enfants, l'anorexie absolue, les vomissements profus nous conduisirent à arrêter très vite le traitement; dans un autre cas, ce furent des accès de fièvre inexpliqués qui disparurent après la cessation de la thérapeutique; nous avons eu, enfin, à déplorer un purpura avec modification du myélogramme et un ictère qui ont été indubitablement rapportés à la toxicité du TB_1.

Chez un bacillaire avéré justiciable de la seule chimiothérapie, deux mois après l'administration sans incident de 500 g. de P. A. S., au bout d'environ 625 mg. de TB_1, un purpura typique est apparu. Le traitement fut interrompu; dès lors, les phénomènes cutanés disparurent grâce à la thérapeutique anti-histaminique instituée.

Les examens complémentaires montraient : une hypoplaquettose sanguine : 115.000; une éosinophilie à 4 p. 100; une réaction médullaire de la série myéloïde éosinophile.

L'étiologie de ce purpura est-elle tuberculeuse ou aller-

gique ? Le malade a reçu des doses minimes et progressivement croissantes de TB_1. Une intra-dermo-réaction au TB_1 s'est révélée positive; l'éosinophilie, la disparition du purpura avec les antihistaminiques nous permettent de conclure à l'étiologie allergique, et nous incriminons la chimiothérapie, soit par intoxication directe, soit par sensibilisation.

L'ictère toxique apparut brusquement chez une malade de trente-cinq ans atteinte d'une tuberculose peu évolutive mais présentant une fragilité hépatique incontestable, mise en évidence par une double intolérance à la Streptomycine et aux sels d'or. Au début du traitement au TB_1, nous n'avons rien constaté de particulier, quand subitement apparut un ictère franc cutanéo-muqueux avec décoloration des selles, urines acajou, où l'on trouve une diminution des chlorures et urée, des pigments et sels biliaires, de l'urobiline et du glucose. Il y a eu en même temps quelques vomissements et douleurs de l'hypochondre droit. Dix jours après le début de l'ictère, au cours d'une insufflation, l'aiguille ramène un peu de sang et, dans les heures qui suivent, on voit se constituer un syndrome d'anémie aiguë. A la scopie, on constate un épanchement total de l'hémithorax droit avec refoulement médiastinal. Des ponctions retirent un litre de sang pur. Cinq semaines après ce début brusque de souffrance hépatique, l'ictère régresse lentement.

En conclusion, chez cette malade est apparu un ictère au bout d'un mois de traitement (75 mg. pour la première semaine, puis 100 mg.); les circonstances d'apparition, l'absence d'autre ictère au sanatorium font rejeter une origine infectieuse pour retenir une cause toxique.

Dix-sept malades eurent à souffrir de malaises plus ou moins désagréables, mais qui avaient une tendance à s'accentuer avec le temps : ce sont des vertiges, des sensations d'angoisse, des bouffées de chaleur, des crises de tachycardie; trois cas de cyanose et certains troubles

hépato-digestifs mineurs qui furent améliorés par la prise de méthionine; nous associons systématiquement depuis ce jour-là à la cure de TB_1 des protecteurs hépatiques.

La tolérance fut très bonne pendant plusieurs mois chez seize malades.

La crase et la formule sanguines demeurent normales, sauf à noter une certaine tendance à la leucocytose (de 8.000 à 14.000) au cours du traitement et une éosinophilie passagère qui ne dépassera jamais 5 p. 100, avec monocytose et lymphopénie.

Passons en revue quelques-unes de nos observations.

OBSERVATIONS

FORMES PULMONAIRES ET BRONCHIQUES

Observation I

M. G..., quarante ans, fait une pleurésie gauche en septembre 1950. Il reçoit 250 g. de P. A. S. Le 1er juillet 1951, l'état général est bon, la température est à 37°7, la vitesse de sédimentation est normale, mais une radiographie montre un infiltrat de la base gauche que l'on traite par 40 g. de streptomycine ainsi que du TB_1 à la dose de 125 mg. par jour pendant six mois. Le malade a ressenti de l'inappétence, mais aucun trouble n'a exigé l'arrêt du traitement. Cliniquement, le malade est guéri, l'image radiologique est quasi-normale.

En résumé, la cure de TB_1, succédant au traitement par la streptomycine, a consolidé la guérison de ce malade.

Observation II

Mme Clé..., cinquante-cinq ans. En juin 1950, des lésions discrètes des deux plages pulmonaires imposent un traitement à la streptomycine et au P. A. S. La vitesse de sédimentation passe de 38 à 12 en un mois. La radiographie montre toujours des nodules hétérogènes de la base et des lésions rétractiles au sommet. L'auscultation permet d'entendre des râles bulleux. On envisage un pneumo-péritoine avec pincement phrénique. Le 6 décembre 1950, on donne du TB_1 : 100 mg. par jour. L'état général est amélioré, la température se normalise à 37° - 37°4. Le poids passe de 51 kg. 700 à 59 kg. 300 en un mois; l'appétit est bon. Le traitement a duré six mois et son

action sur les signes généraux et fonctionnels s'est complétée par un nettoyage radiologique des lésions qui ne sont plus visibles en juin 1951.

Observation III

Mme C..., vingt-cinq ans, fait, en 1943, une pleurésie gauche. En 1945, on crée un pneumothorax à gauche, au cours d'une grossesse. En 1950, l'expectoration de la malade est bacillifère. La radiographie montre un ensemencement du sommet droit qui fait instituer un traitement au P. A. S. pendant quatre mois. Le pneumothorax échoue.

En mai 1951, la malade se présente à nous, amaigrie; elle est pâle, elle tousse et crache abondamment; elle subit une cure de P. A. S. intraveineux. Puis, le 16 juin, on commence un traitement de TB_1 : 75 mg. puis 125 mg. par jour. Un mois plus tard, l'état général est meilleur, la malade a engraissé de 3 kilogrammes, les images cavitaires se remanient. Aucun accident toxique n'est à retenir.

En conclusion, le TB_1 a amélioré remarquablement l'état général de cette malade et provoqué un remaniement favorable des lésions.

Observation IV

(Empruntée au Docteur Léger.)

M. Ma..., quarante-six ans, qui est atteint de tuberculose fibreuse, à droite, et ulcéro-caséeuse, à gauche, tousse, maigrit en novembre 1950. La cure de TB_1 commence le 21 novembre 1951, à la dose de 125 mg. par jour. Le 1er avril 1951, le poids est passé de 49 kg. 200 à 54 kg. 900. La température du malade, qui était de 38° en moyenne, est devenue normale. La toux et l'expectoration sont très diminuées. Le traitement a duré cinq mois; ce malade a été observé jusqu'au 6 juillet 1951; à cette date, son poids était de 56 kg. 400 et son état général excellent. La radiographie semblait montrer une stabilisation des images.

En résumé, chez ce tuberculeux ancien, le TB_1 montre son efficacité sur les signes fonctionnels et généraux de la maladie.

Observation V

M. P..., quarante-quatre ans, ancien syphilitique - éthylique, est atteint de tuberculose cavitaire bilatérale avec prédominance à gauche. Le début remonte au mois d'avril 1948. On pratique un pneumothorax à gauche. Les crachats sont bacillifères, la cavité droite diminue.

En 1949, le malade va mieux, il a engraissé de 9 kilogrammes; les tubages sont négatifs.

En mars 1950, le malade reprend son travail, contre l'avis médical.

Le 19 septembre 1950, l'état général est excellent, mais le tubage est positif.

A gauche, le pneumothorax partiel collabe des images qui paraissent stabilisées. A droite, il existe une nouvelle ulcération typique sous-claviculaire. On institue un traitement par la streptomycine, le 15 octobre 1950, que l'on arrête après 120 grammes.

Le P. A. S. *per os* est mal supporté et abandonné.

En janvier 1951, l'état général du malade est toujours excellent. Celui-ci continue son travail. La radiographie ne montre aucune amélioration, la caverne droite est toujours visible. Le malade refuse le pneumothorax droit. C'est alors que l'on commence la cure de TB_1 qui est très bien supportée pendant dix mois.

Le 8 octobre 1951, il n'y a pas de cavité visible sur les radiographies et les tomographies, mais simplement quelques nodules d'aspect cicatriciel.

Ce malade, revu au mois de mai 1952, a un état général excellent, des images radiologiques très satisfaisantes.

En conclusion, il semble que, dans des conditions spécialement favorables, le TB_1 ait fait rétrocéder une cavité tuberculeuse qui était une rechute sur une caverne ancienne.

Observation VI

M. T..., vingt-huit ans. Le malade entre dans sa tuberculose par une hémoptysie, le 20 août 1950. La radiographie montre un infiltrat gauche et une cavité droite.

En octobre 1950, le pneumothorax est pratiqué à gauche. Il est efficace après deux sections de brides.

Le malade reçoit 114 g. de streptomycine puis du TB_1 : 75 et 125 mg depuis le 21 novembre.

Sous l'influence de cette cure, on assiste à une amélioration constante de l'état général, le malade prend du poids (65 kg. à 78 kg.). Les tubages sont négatifs. Malgré une leucocytose à 13.000, on poursuit le TB_1 pendant neuf mois.

Il y a un véritable nettoyage des lésions apicales droites qui, jusqu'à ce jour (19 mai 1952), demeurent stabilisées, permettant la reprise du travail.

Observation VII

M. F..., cinquante-neuf ans. Sans antécédent net, le malade présente, en mars 1950, une tuberculose pulmonaire tertiaire caractérisée par une lésion cavitaire sous-claviculaire gauche et un ensemencement nodulaire de la base, du même côté.

On institue, en juillet, un traitement par la streptomycine : 1 g. par jour, puis un pneumothorax gauche qui est partiel. Le 9 septembre, une pleuroscopie montre la présence d'abondantes adhérences axillaires que l'on sectionne, mais il persiste un pilier apical interne très serré.

On arrête la streptomycine après 140 g.

En décembre 1950, le malade a une pleurésie droite et on recommence la streptomycine : 20 g. L'état général est satisfaisant, la température normale, les crachats négatifs, mais la radiographie montre des images très suspectes dans le moignon pulmonaire gauche.

On commence, le 25 décembre 1950, la cure de TB_1 : 100 mg.

En 1951, l'état général du malade est bon, il n'y a plus d'image cavitaire visible, mais on arrête le TB_1 pour anémie

(3.090.000) et leucopénie (1.350). La formule montre :

Polynucléaires neutrophiles	51 p. 100
— éosinophiles	3 p. 100
— basophiles	1 p. 100
Lymphocytes	24 p. 100
Monocytes	21 p. 100

Le 13 septembre 1951, le malade reprend son travail. Actuellement, 13 mai 1952, il est en bon état général et local.

En conclusion, le TB_1, malgré son influence hématologique, a été, semble-t-il, efficace sur l'état local et général de ce malade.

Les observations que nous venons de citer s'accordent à démontrer l'efficacité du TB_1 sur les signes généraux et fonctionnels de tuberculose pulmonaire. Après un mois en moyenne de traitement, la toux diminue, l'expectoration devient moins abondante et se négative; le malade se sent euphorique; après un épisode d'inappétence, il retrouve l'appétit, engraisse, les images radiologiques enfin s'améliorent, se remanient. Dans certains cas, on ne perçoit plus aucune trace de la lésion initiale. Les sept malades précédents n'ont ressenti aucun trouble dû à l'ingestion de TB_1, à l'exception du dernier. Nous considérons que ces observations illustrent les données sur l'efficacité du TB_1, telles que les publient ses plus ardents protagonistes.

Les observations suivantes sont moins convaincantes, car elles ne permettent pas d'accorder le même crédit au TB_1. Le processus tuberculeux n'est pas enrayé; s'agit-il d'une action antigénique du produit sans efficacité bactériostatique ?

Observation VIII

M^me^ C..., cinquante et un ans, est atteinte d'une infiltration des deux sommets, à prédominance non homogène du côté droit. Le début remonte à juillet 1951, où la malade maigrit,

tousse, crache des B. K. On lui fait une cure de streptomycine et de P. A. S. *per os*. Elle a un assez bon état général, tousse et crache peu, mais la tomographie affirme un foyer ramolli à droite; les images sont subnormales à gauche. En août, on essaye un pneumothorax qui échoue, puis on institue en même temps que la streptomycine une cure de TB_1 : 100 à 125 mg. En un mois, la malade est transformée. Elle a engraissé de 10 kilogrammes. La radiographie montre la persistance de l'image cavitaire à droite. En novembre 1951, la malade avait encore pris du poids, mais on ne constatait aucune amélioration radiologique.

En résumé, le TB_1 paraît agir dans ce cas sur les symptômes de la maladie, mais nous déplorons l'absence d'amélioration radiologique.

Observation IX

M^me^ P... fait une tuberculose ambolatérale aiguë ulcérée peu importante. Les lésions prédominent à droite. Après un pneumothorax bilatéral et 83 g. de streptomycine, on institue une cure de TB_1 : 100 mg., le 4 juin 1951. Deux mois plus tard, l'état général de la malade est bon; elle tousse peu, expectore cependant des B. K., mais elle prend du poids et n'est pas fébrile. En novembre 1951, les tubages sont négatifs, de même en janvier 1952, mais les images radiologiques sont suspectes à la partie moyenne du champ gauche.

En résumé, le TB_1 a amélioré l'état général, mais le processus tuberculeux n'est pas enrayé.

Observation X

M^me^ P..., quarante ans. La cure de TB_1 : 100 mg., P. A. S., suit un pincement phrénique et pneumo-péritoine chez cette malade porteuse d'une caverne de la région moyenne du poumon droit. Le traitement a duré deux mois, pendant lesquels l'état général est bon. La malade n'accuse aucun signe fonctionnel, elle prend du poids; la cavité se réduit,

mais elle persiste au-dessus du dôme diaphragmatique surélevé.

Conclusion : l'arrêt précoce du traitement ne nous a pas permis de poursuivre une expérimentation sur l'efficacité du TB_1 qui nous paraissait réelle en association avec le pneumo-péritoine.

Observation XI

Voici maintenant l'observation de M^me^ D..., atteinte de tuberculose pulmonaire et bronchique, fistulisation d'abcès froid dans l'aisselle et au niveau du sternum. En mai 1951, se trouve une masse ganglionnaire douloureuse qui augmente de volume. On instille *in situ* du TB_1 avec un excellent résultat, et en juin on y adjoint du TB_1 *per os*. En juillet, la tumeur a disparu, on ne perçoit plus que quelques sifflements bronchiques. La malade, qui était très fatiguée, augmente de poids et voit son état général s'améliorer.

En résumé, le TB_1 a été efficace *in situ* et paraît avoir amélioré l'état général de cette malade.

Observation XII

M^me^ L..., quarante ans, présente, en 1950, un syndrome hémorragique avec melæna et hémoptysies, qui se renouvelle en mars 1951, où elle entre au Centre de Phtisiologie. Elle y reçoit 180 g. de streptomycine, et le 25 juin on commence la cure de TB_1 : 100 mg. par jour. L'état général de cette malade est très amélioré, sa température est à 37°8. Une poussée thermique avec hémoptysies fait interrompre le traitement en octobre 1951. On ne relève ni lésions hématologiques cutanées, ni muqueuses. Le contrôle régulier de la formule sanguine ne montre aucune perturbation que l'on aurait pu imputer au TB_1.

PRIMO-INFECTIONS CHEZ DES ENFANTS

Nous avons aussi utilisé le TB_1 chez des enfants pour des primo-infections, mais nous avons remarqué l'intolérance très particulière de ces jeunes sujets aux Thiosemicarbazones. Ce sont surtout des troubles digestifs, nausées, vomissements, inappétence, des céphalées qui nous ont fait interrompre le traitement, et nous ne pouvons rapporter que deux observations où le TB_1 s'est montré efficace sans provoquer d'incidents.

Observation XIII

Jacques F..., cinq ans, dont la radiographie montre un gros hile gauche et une bande d'opacité transversale. On fait une cure de six mois, depuis juin 1951, motivée par l'apparition d'un hile droit volumineux, flou, avec scissurite et un tubage positif. En juillet 1951, l'image est subnormale. On maintient la cure de TB_1 qui est bien supporté jusqu'en décembre 1951.

Observation XIV

Le jeune C..., quatre ans, présente une image de condensation rétro-sous-hilaire dans le champ pulmonaire droit. Les tubages montrent des B. K. La cure de TB_1 est commencée en mai 1951. Le malade augmente de poids. Sa température est à 37°6. Il tousse et crache le matin, mais son expectoration n'est pas bacillifère. On a continué le TB_1 jusqu'en décembre 1951, comme cure de consolidation. La bronchoscopie et des radiographies ne décèlent plus rien d'anormal.

Dans ces deux cas de primo-infection, le TB_1 a prouvé son efficacité, mais nous ne saurions trop recommander l'emploi de doses moyennes (0,5 à 1 mg. par kg. et par jour), de protecteurs hépatiques (extraits de foie, méthionine, choline), une surveillance rénale et sanguine sérieuse

pour éliminer les incidents toxiques qui paraissent plus fréquents chez les enfants.

Des formes extra-pulmonaires ont aussi été traitées avec succès.

FORMES EXTRA-PULMONAIRES

Observation XV

M^me^ B..., cinquante-huit ans, a vu ses fistules d'adénite cervicale datant de dix-huit mois se cicatriser au bout d'un mois de traitement (3 g.), de même qu'une adénite du creux axillaire qui résistait à la streptomycine. La malade a reçu pour une fièvre de Malte intercurrente, 4 g. de chloromycétine qui ont amélioré son état général, mais qui sont restés sans action sur les fistules. M^me^ B... reste fébrile : 38°. Dès le début de la cure de TB_1, en juillet 1951, la malade a de l'inappétence, mais la fièvre tombe à 36°8. Un mois plus tard, on constata une amélioration locale considérable au niveau du cou et du creux axillaire. Les fistules se cicatrisent.

Observation XVI

M^me^ D... débute, en octobre 1950, par une caverne sous-claviculaire gauche. Elle reçoit de la streptomycine, du P. A. S. Le pneumothorax est impossible à cause d'une pleurésie ancienne. L'état général de cette malade est profondément atteint, la dyspnée intense, elle tousse et expectore abondamment. En juin 1951, elle présente une laryngite avec dysphagie. Le 23 août, on commence le TB_1 : 125 mg., en surveillant la formule sanguine et la numération globulaire qui sont satisfaisantes. En fin septembre, il se produit un léger nettoyage péri-cavitaire, l'état général est bon, les signes fonctionnels absents, la laryngite est très améliorée et nous pouvons la considérer guérie à ce jour (décembre 1951).

Ainsi donc, 16 sur nos 38 malades ont subi avec succès la cure de TB_1. Les 7 premières observations nous montrent,

dans des formes de tuberculose pulmonaire tertiaire exsudative, des résultats très favorables : ceux-ci consistent en une amélioration remarquable de l'état général, la disparition des signes fonctionnels de la maladie et un remaniement des lésions contrôlé par la radiographie et des tomographies.

Les 5 observations suivantes montrent l'efficacité du TB_1 uniquement sur les signes généraux et fonctionnels, mais nous serions portée à croire, dans ces cas, à son action sur l'équilibre neuro-végétatif des malades plutôt qu'à son action bactériostatique. La cure de TB_1 a duré en moyenne deux à trois mois, au terme desquels elle a été interrompue pour recourir aux antibiotiques (observations I et II), les autres malades ne recevant aucun traitement.

Les deux primo-infections ont guéri, mais nous avons attiré l'attention sur la fréquence des incidents toxiques chez les enfants.

Les observations d'adénite et de laryngite nous paraissent prouver l'efficacité du TB_1, et nous accordons beaucoup de crédit à cette nouvelle chimiothérapie dans ces formes de tuberculose.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les Thiosemicarbazones ont-elles réalisé les espoirs qu'elles avaient suscités ?

Nous allons répondre à cette question en précisant la conduite du traitement et les indications de cette nouvelle thérapeutique.

La conduite du traitement doit tenir compte de la tolérance particulière des sujets. On évitera de traiter par le TB_1 : les hépato-rénaux graves, les diabétiques, les anémiques et les patients dont l'état général est trop déficient.

Ce médicament sensibilise l'organisme à l'action du pyramidon dont il faut proscrire l'administration simultanée. Certaines albumines alimentaires (fromages, poissons) provoquent des réactions allergiques justiciables des anti-histaminiques de synthèse.

Ces considérations étant faites, nous allons envisager les troubles que l'on observe avec une certaine fréquence au cours du traitement par le TB_1. Ce sont : de l'inappétence, des vomissements, des diarrhées, des troubles gastriques à type de brûlures, des céphalées, des bouffées de chaleur, de la somnolence. Ces phénomènes toxiques sont transitoires et sans gravité. Ils surviennent au début du traitement et disparaissent le plus souvent, mais ils commandent parfois une réduction des doses employées. Il en est de même des manifestations cutanées à type d'érythèmes.

Les modifications de la formule sanguine, anémie, leucocytose ou leucopénie, l'albuminurie sont à surveiller, et leur constatation commande de même la réduction des doses.

Notre expérimentation nous permet d'indiquer que

l'emploi de protecteurs hépatiques tels que la méthionine et ses dérivés empêche l'apparition de troubles digestifs graves.

La posologie du TB_1 doit être lentement progressive, afin d'assurer une bonne tolérance par le sujet.

Au début du traitement, la dose quotidienne est, pour un adulte, de 50 à 75 mg., c'est-à-dire 1 mg. par kilogramme de poids, et on atteindra, après une à deux semaines, 100 à 125 mg. par jour.

Cette dose sera administrée en deux ou trois prises réparties sur les vingt-quatre heures. Ce traitement sera continué pendant trois à quatre mois, et si la tolérance est satisfaisante, prolongé six mois ou un an.

Les Thiosemicarbazones les plus utilisées sont le TB_1 para-acétyl-amino-benzaldéhyde et le TB_1/698, association de TB_1 et sulfathiazol.

L'activité anti-tuberculeuse du TB_1 est inférieure, *in vitro*, à celle de la streptomycine et du P. A. S., mais semble supérieure à celle du P. A. S. chez l'animal d'expérience, à des doses cinquante fois moindres.

Les formes suivantes d'infection tuberculeuse paraissent relever de cette thérapeutique; ce sont :

La tuberculose des muqueuses laryngées, bronchiques;

La tuberculose intestinale, les adénites;

Les formes cutanées, en particulier le lupus;

Les tuberculoses ostéo-articulaires;

Enfin, les formes jeunes, exsudatives de tuberculose pulmonaire, les infiltrats récents, les cavernes fraîches, dont les parois sont encore bien vascularisées.

La streptomycine peut être prescrite à doses modérées, le TB_1 est donné en complément pendant et après la streptomycine, pour aider à la rétrocession des lésions et améliorer l'état général. La dose totale de streptomycine peut être ainsi diminuée.

Les phtisiques en cours de traitement peuvent aussi bénéficier de cette thérapeutique.

Les pleurésies purulentes fébriles et prolongées, quand la streptomycine n'a plus d'action sur elles, tendent à s'assécher par une cure de TB_1 *per os* et en lavage pleural.

En tamponnement local dans les fistules et dans les plaies de spéléostomie, les résultats méritent de retenir l'attention des thérapeutes. Dans les formes anciennes, le TB_1 n'aura qu'un effet palliatif, la collapsothérapie gardant tous ses droits. Mais il peut y préparer chez des malades où une intervention chirurgicale tentée d'emblée aurait présenté de gros risques.

Cette chimiothérapie ne saurait avoir une efficacité suffisante dans certaines formes graves de la maladie, telles que méningite, miliaire, tuberculose aiguë; elle cède le pas sans discussion à la streptomycine.

L'action du TB_1 sur les signes généraux et fonctionnels est remarquable : augmentation de poids, normalisation de la température, chute brusque de la vitesse de sédimentation, diminution de la toux et de l'expectoration.

Le pouvoir bactériostatique du produit est indéniable, mais son originalité consiste en une activité plus générale sur le processus inflammatoire, modification des colloïdes plasmatiques, régulation de l'équilibre neuro-végétatif par action sur le diencéphale.

Telle nous paraît être la place secondaire, certes, mais non négligeable des Thiosemicarbazones dans l'arsenal thérapeutique anti-tuberculeux.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen :

L'Assesseur,
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :

Le Président,
F. PIÉCHAUD

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 24 Mai 1952.

Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Behnich (R.), Mietzsch (F.) & Schmidt (H.). — Etudes chimiques des Thiosemicarbazones, en particulier leur activité anti-tuberculeuse. *Am. Rev. Pub.*, janvier 1950, LXI, p. 17.

Brandner (R.). — Beitrag zu den Nebenwirkungen der TB_1. *Deut. Med. Woch.*, 1949, LXXXIV, p. 926.

Birk (G.) & Roesgen. — Mécanisme non spécifique du Conteben dans la tuberculose. *Deut. Med. Woch.*, 29 juin 1951, 76 : 26, pp. 865-867.

Cunningham (R.), Hurford (J. V.), Erwin (G. S.), Nagley (M. N.) & Yell (W. J.). — Les Thiosemicarbazones dans la chimiothérapie de la tuberculose. *Tubercle G. B.*, octobre 1951, 32, n° 10, pp. 217-222.

Domagk (C.) et Collaborateurs. — Chemotherapie der Tuberkulose mit den Thiosemicarbazone. C. Thieme ed., Stuttgart, 1950.

Domagk. — Recherches sur l'activité anti-tuberculeuse des Thiosemicarbazones *in vitro* et *in vivo*. *Am. Rev. Tub.*, 8 janvier 1950, LXI.

Donovick (R.) & Bernstein (J.). — L'action des Thiosemicabazones sur la tuberculose expérimentale de la souris. *Am. Rev. Tub.*, 1949, LX, p. 539.

Eizaguirre (E.). — Streptomycine, P. A. S. et TB_1 dans la tuberculose pulmonaire. *Editorial Cientifico Medica*, 1950, Barcelona, Madrid, Lisboa.

Guillemet (P.). — Une nouvelle orientation du traitement chimiothérapique de la tuberculose : les Thiosemicarbazones. Thèse, Paris, 1950.

Heilmeyer (L.). — Sur la résorption et la concentration sanguine du TB_1 1698 après une administration orale. *Klin. Woch.*, 1949, XXVII, p. 790.

Heilmeyer (L.). — La chimiothérapie de la tuberculose. *Deut. Med. Woch.*, 11 février 1949, LXXXV, pp. 161-167.

Heine (P.). — De l'efficacité du traitement par le TB_1 dans la tuberculose pulmonaire estimée d'après les images radiographiques. *Deut. Med. Woch.*, 23 novembre 1951, 76 - 8, pp. 240-245.

Hinshaw (H. C.) & Mac Dermott (W.). — TB_1-thérapie dans la tuberculose humaine. *Am. Rev. Tub.*, 1950, LXI, p. 145.

Hoggart (E.), Martin (A. R.) & Young (H.). — Etudes sur la chimiothérapie de la tuberculose : Thiosemicarbazone et derniers dérivés. *Brit. Journ. Pharm.*, 1949, IV, p. 248.

Joussaume & Normand. — Quelques observations de tuberculose pulmonaire traitée par le TB_1. *Presse Méd.*, 5 juillet 1950, LVII, pp. 789-791.

Joussaume & Normand. — 49 cas de tuberculose pulmonaire traités par le TB_1. *Soc. Fr. Tub.*, 10 novembre 1951, p. 283.

Jullien, Rist & Cals. — Recherches sur la TB_1-résistance. Soc. de pneumo-phtisiologie du Sud-Ouest, Bordeaux, 26 mai 1951.

Kahrs. — Agranulocytose après traitement au TB_1. *Tidsskrift f. d. Norskelaeforening*, 1er mars 1951, n° 5, pp. 143-145.

Kalkoff (K. W.). — Résultats actuels de la thérapeutique anti-tuberculeuse par la Thiosemicarbazone. *Fortechr. Diagn. Therap.*, 1949, I.

Klee (P.). — Des Thiosemicarbazones TB_1, TB_5, TB_6 dans la thérapeutique anti-tuberculeuse. *Verhandl. Deut. Ges. Inn. Med.*, LVe Congrès, Wiesbaden, 1949. *C. R.*, p. 486.

Kreiss (B.). — Etat actuel de la thérapeutique de la tuberculose par les Thiosemicarbazones. *Soc. Fr. Tub.*, 13 mai 1950.

Kuhlmann (F.) & Knorr (R.). — Applications cliniques du TB_1 dans la tuberculose pulmonaire. *Beitr. Klin. Tub.*, 1er septembre 1949, CII, pp. 69-100.

Levaditi (C.). — Effets curatifs du TB_1 dans la tuberculose expérimentale de la souris. *Presse Méd.*, 11 juin 1949, LVIII, p. 529.

Livingstone & Street. — Thiosemicarbazones dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Tub.*, janvier 1951, 8.

Malluche (H.). — Méthodes de traitement des cavernes tuberculeuses du poumon, TB_1 intra-caverneux. *Beitr. Klin. Tub.*, 1949, CII, p. 321.

May (R.). — Résultat de traitement de 200 affections tuberculeuses osseuses ou articulaires par la médication tuberculo-statique, en particulier le Conteben (TB_1 698), pp. 980-984, 76-31; *Deut. Med. Woch.*, 1951, 3, VIII.

Mertens (A.) & Bunge (R.). — Les résultats actuels de la chimiothérapie anti-tuberculeuse par le Conteben, substance de la série des Thiosemicarbazones. *Am. Rev. Tub.*, janvier 1950, LXI, p. 20.

Miadonna (V.). — Une année d'expérience clinique avec le TB_1 698, au Sanatorium de Vialba. *Minerva Med. Italia*, 1951, 42, n° 1, pp. 1213-5.

Pein (A. V.). — Etudes démonstratives sur le traitement de la tuberculose par la streptomycine, le TB_1, le P. A. S. *Arztliche Woch., Berlin* 5 : 19, 19 mai 1950, pp. 297-302.

Piéchaud (F.), Fréour (P.) & Heugas (M.). — Notre pratique de la Thiosemicarbazone. Société de pneumo-phtisiologie du Sud-Ouest, Bordeaux, 25 novembre 1951.

Pothmann (F. J.) & Reinecke (C.). — Sur l'apparition de la résistance au Conteben du B. K. *Beitr. Klin. Tub. Deutsch.*, 1951, 105-405, 487-97.

Ravina (A.). — Un nouveau progrès de la chimiothérapie antituberculeuse. *Presse Méd.*, 16 avril 1949, LVII, pp. 343-344.

Ravina (A.). — Traitement de la tuberculose par les Thiosemicarbazones. *Presse Méd.*, septembre 1950, LVIII, p. 1043.

Renner & Bick. — Recherches cliniques sur l'efficacité du TB_1. *Deut. Med. Woch.*, octobre 1950, 329.

Scholtze (H.) & Ried (W.). — Tibione en inhalation dans le traitement de la tuberculose pulmonaire ouverte. *Tub.*, mars 1950, IV, pp. 138-144.

Simmons (C.), Hobson (L. B.), Resnick (A.), Nicola (R. de) & Hennett (R. H.). — Pharmacologie de la Myvisone chez l'homme. *Am. Rev. Tub.*, août 1950, LXII, pp. 128-143.

Spain (M. D.), Childress (W. C.) & Fishler (J. S.). — Efficacité du TB_1 sur la tuberculose expérimentale des cobayes. *Am. Rev. Tub.*, août 1950, LXII, pp. 144-148.

Sturm (A.) & Wernitz (W.). — Etudes quantitatives du Conteben et déductions thérapeutiques. *Deut. Med. Woch.*, 25 mai 1951, 76 : 21, pp. 705-709.

Bordeaux. — Imprimerie E. Drouillard, place de la Victoire, 3